



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ADRENOLEUCODISTROFIA - UMA DOENÇA PEROXISSÔMICA
DESMIELINIZANTE.**

BRASÍLIA - 2002

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ADRENOLEUCODISTROFIA - UMA DOENÇA PEROXISSÔMICA
DESMIELINIZANTE.**

ROSA MARIA DO AMARAL BORGES

MONOGRAFIA APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DO CENTRO
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA COMO PARTE DOS
REQUISITOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
LICENCIADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS.

ORIENTAÇÃO: CLÁUDIO HENRIQUE CERRI SILVA (UNICEUB)
LEONEL ALVES DE OLIVEIRA (SARAIBSB)

BRASÍLIA - 2002

Os guarda-chuvas perdidos

Há muitos guarda-chuvas perdidos...

Para onde foram???

Alguém poderia me ajudar?

Para onde foram os papéis rasgados? E os estojos?

Onde estarão?

Para onde meus brinquedos foram?

Alguém poderia me ajudar

A procurar meus brinquedos?

Será que eles fugiram de mim?

Alô brinquedos!!!

Sou eu, o seu dono.

Não façam isso comigo!...

Apareçam, meus brinquedos, por favor!!

“Poema escrito por Fleyberth, aos 9 anos, quando começou a apresentar os sintomas de Adrenoleucodistrofia. Hoje, com 13 anos, ele se encontra em estágio mais avançado da doença.

João Monlevade – Minas Gerais”

"Curar às vezes, aliviar muito vezes e confortar sempre."
Oliver Holmes

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e professor Msc. Cláudio Henri C. Silva pelas
Agradeço ao bom Deus pela oportunidade de retornar aos estudos
e poder concluir mais uma etapa de minha vida.

bibliografias sugeridas, pelo apoio e estímulo.

Ao meu orientador e amigo Leonel Alves de Oliveira, pela sua
competência, dedicação e sugestões.

Ao professor médico Olavo Gontijo do Amaral e ao Dr Marcelo
Buzzi, *PH.D.* pela colaboração.

DEDICATÓRIA

À Irmã Aleira Queiroga Couto pelo incentivo à volta aos estudos.

De uma forma muito carinhosa a presença de dois anjos bons, que me estenderam a mão, Adriana R. dos Santos e Karynne Hellen, quando tudo parecia ser invencível.

Ao meu esposo Geraldo M. Franco Borges e às minhas filhas Caroline, Luciana e Letícia pela cumplicidade e compreensão dos eternos momentos de ausência.

RESUMO

Existe um grupo de doenças que apresentam disfunções que afetam o cérebro, a medula espinhal e os nervos periféricos – são as leucodistrofias. O termo derivado do grego “*leuco*” (branco) e “*distrofia*” (crescimento ou desenvolvimento imperfeito). Nesse grupo maior de doenças, aparece a Adrenoleucodistrofia (ALD) que é uma doença caracterizada pela insuficiência da supra-renal, disfunção peroxissômica sendo uma das mais freqüentes doenças relacionada aos peroxissomos, e acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) que promovem a degradação da mielina. A ALD é uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo X. A freqüência na população mundial é 1:15000 homens da raça branca. Existe uma importante relação entre a progressão da doença e o metabolismo lipídico, especificamente em relação ao acúmulo dos VLCFA como os ácidos Benhênico (22:0), Lignocérico (24:0), Hexacosanoico (26:0) e o ácido Fitânico (18:1). O grande desafio é fazer com que a concentração desses ácidos cheguem a níveis próximos do normal. No momento são utilizados três métodos em pacientes com sintomas neurológico: dieta, transplante da medula óssea e imunossupressão. Com estes tratamentos diminui a ocorrência de seqüelas, retarda a neurodegeneração e aumenta a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chaves: peroxissomos, metabolismo dos lipídios, doença hereditária, Adrenoleucodistrofia e tratamento.

SUMÁRIO

1- Introdução	1
1.1 – Lipídios	1
1.1.1 – Definição e funcionalidade	1
1.1.2 – Estrutura e propriedades físicas	2
1.1.2.1 – Gorduras simples	2
1.1.2.2 – Gorduras compostas	9
1.2 – Metabolismo	15
2 – Peroxissomos	17
2.1 – Definição	17
2.2 – Enzimas peroxissômicas	18
2.3 – Doenças peroxissômicas	19
2.3.1 – Definição	19
2.3.2 – Classificação	20
2.3.3 – Alterações Metabólicas	20
2.3.4 – Diagnóstico	22
3 – Desordens na bainha de mielina	24
4 – Histórico da Adrenoleucodistrofia	26
4.1 – Definição e caracterização das Adrenoleucodistrofias	27
4.2 – Classificação das ALDs	27
4.2.1 – Adrenoleucodistrofia ligada ao X	27
4.2.2 – Adrenoleucodistrofia neonatal	28
4.3 – Manifestações clínicas da doença - (homozigotos)	28
4.3.1 – Características da ALD-X	28
4.4 – Manifestações clínicas da doença – (heterozigotos)	31
4.5 – Tratamento	32
4.5.1 – Terapia	32
4.5.2 – Dieta Terapêutica	32
4.5.3 – Transplante de medula óssea	33
5 – Conclusão	34
6- Referências Bibliográficas	35

1. INTRODUÇÃO

1.1 - LIPÍDIOS

1.1.1 - DEFINIÇÃO E FUNCIONALIDADE

Os lipídios são compostos encontrados nos organismos vivos. O termo lipídio deriva do grego “*lipos*” que significa gordura. Essas gorduras são caracterizadas pela pouca solubilidade em água, e em outros solventes polares, e alta solubilidade em solventes apolares (MARZZOCO, 1999). Possuem propriedades físicas relacionadas a afinidade de suas moléculas com água, sendo sintetizados a partir da acetilcoenzima A (Acetil-CoA), presente nas mitocôndrias e nos peroxissomos (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

Os lipídios são importantes componentes da dieta humana, não só pelos elevados valores energéticos, mas também por fazerem parte deste grupo as vitaminas lipossolúveis e os hormônios (MARZZOCO, 1999).

A gordura presente nos organismos é fonte de energia acumulada no tecido adiposo (Fig.1). Cada adipócito contém um glóbulo de gordura que ocupa quase toda célula. Quando esta gordura está localizada nos tecidos subcutâneos e circundando alguns órgãos, age como isolantes térmicos e proteção de possíveis impactos. Já os lipídios apolares agem como isolantes elétricos que permite a rápida propagação das ondas de despolarização ao longo dos nervos mielinizados. A concentração de lipídios é elevada no tecido nervoso. As lipoproteínas são constituintes celulares importantes, ocorrendo tanto na membrana celular como na mitocôndria e no interior do citoplasma, e servem ainda como meio de transporte de lipídeos no sangue (SCHAVUF *et al.*, 1993).

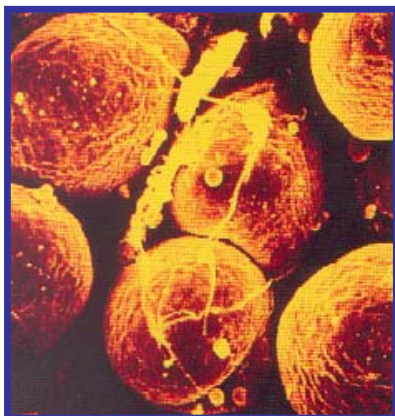


Figura 1 - Micrografia eletrônica de varredura de adipócitos - Fonte: VOET *et al.*, 2000.

1.1.2 - ESTRUTURA E PROPRIEDADES FÍSICAS

A classificação dos lipídios é baseada na estrutura de seus esqueletos. Assim temos os lipídios complexos, que tem como componentes principais os ácidos graxos, são os acilgliceróis, os fosfoglicerídios, os esfingolipídios e as ceras; também denominados de lipídios saponificáveis, pois quando da sua hidrólise alcalina produzem sabões (sais de ácidos graxos). Há também os lipídios simples, que não são saponificáveis, pois não apresentam ácidos graxos (LEHNINGER *et al.*, 1995).

1.1.2.1 - GORDURAS SIMPLES

Os lipídios simples, também chamados de triacilgliceróis, que são as gorduras mais abundantes encontradas nos organismos. A principal forma de armazenamento das gorduras simples está nas células adiposas, pois mais de 95% da gordura do corpo é encontrada na forma de triacilgliceróis. Estes são formados pelo glicerol (Fig.2), que não é uma gordura, e três moléculas de ácidos graxos (MCARDLE *et al.*, 1998).

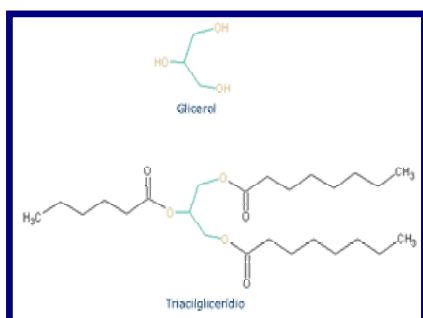


Figura 2-Molécula de triacilgliceróis

Fonte: Departamento de Química - UFSC

Os ácidos graxos podem ser classificados em saturados ou insaturados (Fig.3 e 4), dependendo da ausência ou presença de ligações duplas entre os átomos de carbono (MARZZOCO, 1999). Esses carbonos estão ligados entre si e apresenta um grupo carboxila (-COOH) numa das extremidades e na outra um agrupamento metila (CH₃) (LEHNINGER *et al.*, 1995).

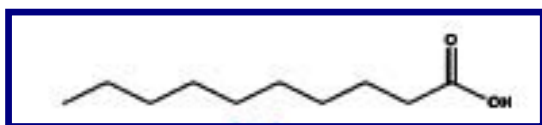


Figura 3 – Ácido Graxo Saturado

Fonte: Departamento de Química - UFSC

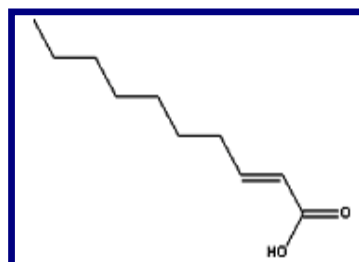


Figura 4 – Ácido Insaturado

Fonte: Departamento de Química – UFSC

Os ácidos graxos são formados por uma longa cadeia de hidrocarbonetos. Os mais comuns nos organismos são aqueles constituídos por cadeias com 16 e 18 carbonos (C:16 e C:18), respectivamente, como o ácido palmítico, oléico, linoléico e esteárico. Sendo pouco comuns aqueles cujas cadeias apresentam menos de 14 ou mais de 20 átomos de carbonos (VOET *et al.*, 2000).

Quando os ácidos graxos apresentam uma cadeia saturada, a qual é mais flexível e distendida, facilita uma associação entre ela, devido às interações hidrofóbicas. Essas moléculas tendem a se aglomerarem em tecidos, formando verdadeiras barreiras (MARZZOCO, 1999).

A maior parte de resíduos orgânicos (animais e vegetais) apresenta insaturação e freqüentemente podem apresentar duas ou mais ligações duplas (Fig. 5), nesse caso recebe o nome de poli-insaturados (VOET *et al.*, 2000).

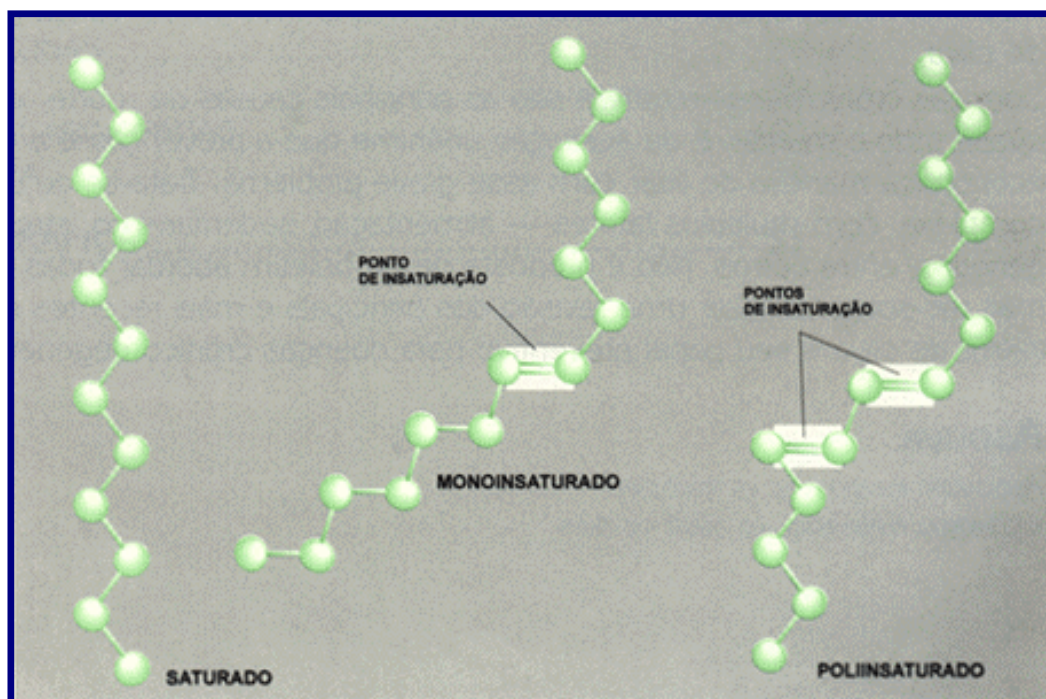



Figura 5- Ácidos saturado, insaturado e poliinsaturado.

Fonte: Departamento de Química - UFSC 

Os ácidos graxos podem apresentar-se como substâncias livres ou esterificadas, a maioria encontra-se esterificada com álcool, que pode ser o glicerol ou a esfingosina. Quando a esterificação é associada ao glicerol, forma-se os triacilgliceróis (Fig.6). E

estes juntamente com os fosfolipídios, os esfingolipídios e o colesterol fazem parte das membranas celulares (MARZZOCO, 1999).

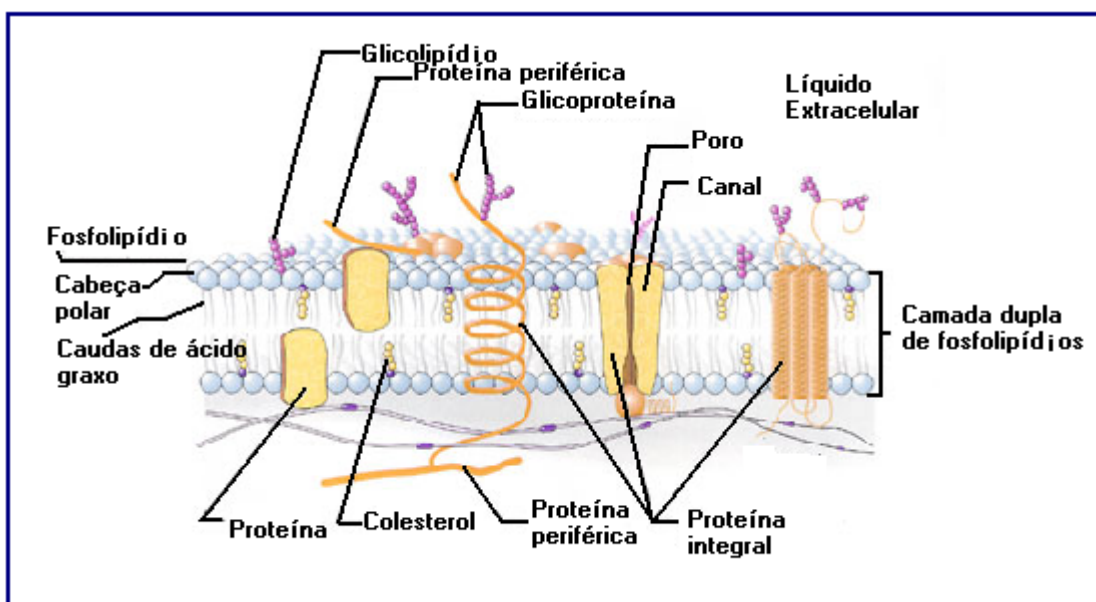


Figura 6 – Modelo do Mosaico Fluido para a Membrana Biológica.
Fonte: The University of Arizona Center for Toxicology

As ocorrências ou não de insaturações na cadeia de hidrocarbonetos e também seu comprimento, podem influenciar nas propriedades físicas dos ácidos graxos e de todos os seus derivados. Quando os ácidos graxos insaturados apresentam uma ou mais duplas ligações em *cis* ( tomos de hidrogênio que se dispõem do mesmo lado da dupla ligação), são geralmente líquidos em temperatura ambiente e essa configuração proporciona uma dobra rígida na cadeia (Fig.7) dificultando a compactação, tornando-os instáveis. Nos  cidos graxos insaturados, que apresentam suas duplas ligações em *trans*, faz com que aumente o ponto de fusão (DEVLIN, 1998).

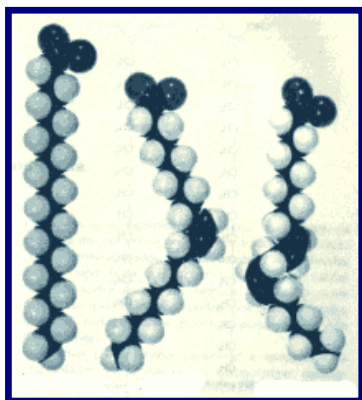


Figura 7 –  cidos graxos- conformação espacial. Da esq. para a dir: esteárico, oleico, linoleico.
Fonte: Lehninger, *Bioquímica*,1995)

O grau de interação entre as moléculas de ácidos graxos varia de acordo com o comprimento da cadeia, que tanto maior quanto mais longa ela for. A variação na intensidade de associação entre as moléculas se deve à ruptura parcial de interações intermoleculares. Portanto, a temperatura de fusão dos ácidos graxos reduz com o comprimento da cadeia. Exemplificando temos; o ácido esteriário (saturado) e o ácido oléico (uma insaturação) ambos com 18 carbonos têm pontos de fusão diversificados: 69,6 °C e 13,4 °C veja outros exemplos na tabela 1 (MARZZOCO, 1999).

Tabela 1 Ácidos graxos biológicos mais comuns

Símbolo	Nome Comum	Nome Sistemático	T _{fusão} (°C)
Ácidos graxos saturados			
12:0	Ácido láurico	Ácido dodecanóico	44,2
14:0	Ácido mirístico	Ácido tetradecanóico	52
16:0	Ácido palmítico	Ácido hexadecanóico	63,1
18:0	Ácido esteárico	Ácido octadecanóico	69,1
20:0	Ácido araquídico	Ácido eicosanóico	75,4
22:0	Ácido beênico	Ácido docosanóico	81
24:0	Ácido lignocérico	Ácido tetracosanóico	84,2
Ácidos graxos insaturados (todas as ligações duplas são cis)			
16:1	Ácido palmitoléico	Ácido 9-docosohexadecanóico	-0,5
18:1	Ácido oléico	Ácido 9-octadecanóico	13,2
18:2	Ácido linoléico	Ácido 9,12-octodecadienóico	-9
18:3	Ácido α -linolênico	Ácido 9,12,15-octodecatrienóico	-17
18:3	Ácido γ -linolênico	Ácido 6,9,12-octodecatrienóico	-49,5
20:4	Ácido araquidônico	Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico	-49,5
20:5	EPA	Ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	-54
24:1	Ácido nervônico	Ácido 15-tetracosenóico	39

Número de átomos de carbono: número de ligações duplas

Fonte: Fundamentos de bioquímica (VOET *et al.*, 2000).

Os ácidos graxos insaturados apresentam uma ou mais duplas ligações ao longo da cadeia carbônica, existindo na natureza quatro famílias desses ácidos graxos: ácido oléico (C18:1 ω -9), monoinsaturados e os ácidos linoléicos, ácido graxo com 18 carbonos com uma ligação dupla a partir do carbono 6, após o da extremidade metila (C18:2 ω -6) (Fig. 8), linolênico (C18:3 ω -3) e palmitoleico (C16:1 ω -7). Na dieta, geralmente aparecem dois tipos de ácidos graxos poli-insaturados. O ácido graxo poli-

insaturado (AGPI) da família ômega 6, destacando o ácido linoléico (AL) (C18:2 ω 6), encontrado principalmente nos óleos vegetais (milho, soja) e o AGPI ω 3, destacando-se linolênico (C18:3 ω -3) e seus derivados: os ácidos eicosapentaenóico (EPA) (C22:5 ω -3) e docosaexaenóico (DHA) (C22:6 ω -3), presentes em certos óleos vegetais e de peixes, respectivamente (PRADO,1999).

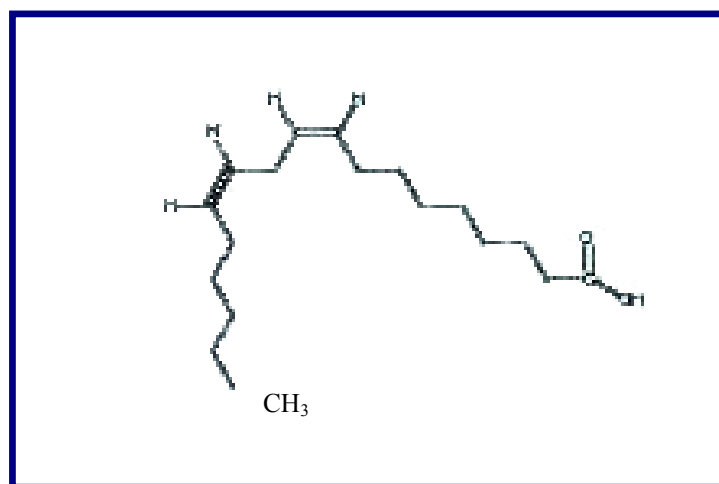


Figura 8 - Acido linoléico

Fonte: <http://janelas.redealuno.usp.br/ruicuri.html>

Os estudos realizados demonstraram que os ácidos graxos linoléico (C18: 2 ω -6) e linolênico (C18:3 ω -3) são considerados essenciais para o organismo. O ser humano não possui enzimas necessárias para introduzir ligações duplas após o décimo carbono. Desta forma se faz necessário uma dieta, a base de vegetais e peixes, rica nesses dois ácidos. A falta dos ácidos linoléico e linolênico, podem afetar o metabolismo das lipoproteínas. Os ácidos graxos saturados, quando ingeridos em excesso, ajudam a impedir a remoção de lipoproteína de baixa densidade (LDL), acentuando assim o seu efeito aterogênico. Os poli-insaturados, no entanto, facilitam a remoção de LDL, reduzindo os riscos de aterosclerose (PRADO,1999).

Os ácidos graxos, que não são oxidados, são incorporados nas células. Portanto os ácidos graxos podem influenciar diferentes funções celulares, afetando a permeabilidade celular e o comportamento de enzimas, transportadores e receptores associados à membrana, os quais controlam o fluxo de metabólicos, a interação célula-célula entre os mediadores químicos e hormonais (AIRES, 1999).

O ácido linoléico é o ácido graxo poli-insaturado mais abundante na nossa alimentação. Sua concentração no tecido adiposo subcutâneo, reflete o alto consumo através da dieta. Contudo, é muito provável que as funções mais importantes dos ácidos

graxos insaturados da dieta envolva o seu metabolismo através da dessaturação, alongamento e oxigenação (PRADO, 1999).

O alongamento da cadeia do palmitato ocorre pela adição de fragmentos de dois carbonos derivados do malonil CoA (Fig.9). Estes processos ocorrem no retículo endoplasmático sob a ação de um complexo multienzimático; a enzima ácido graxo alongase. A base da ácido graxo alongase no citosol, abrange os ácidos graxos saturados com mais de dez carbonos, além dos ácidos graxos insaturados. Os ácidos graxos de cadeia muito longa (22 e 24 carbonos) são produzidos no cérebro, e o alongamento da estearoil CoA (enzima hepática que circula na corrente sanguínea) no cérebro aumenta rapidamente a mielinização produzindo os ácidos graxos necessários para a síntese dos esfingolípídios (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

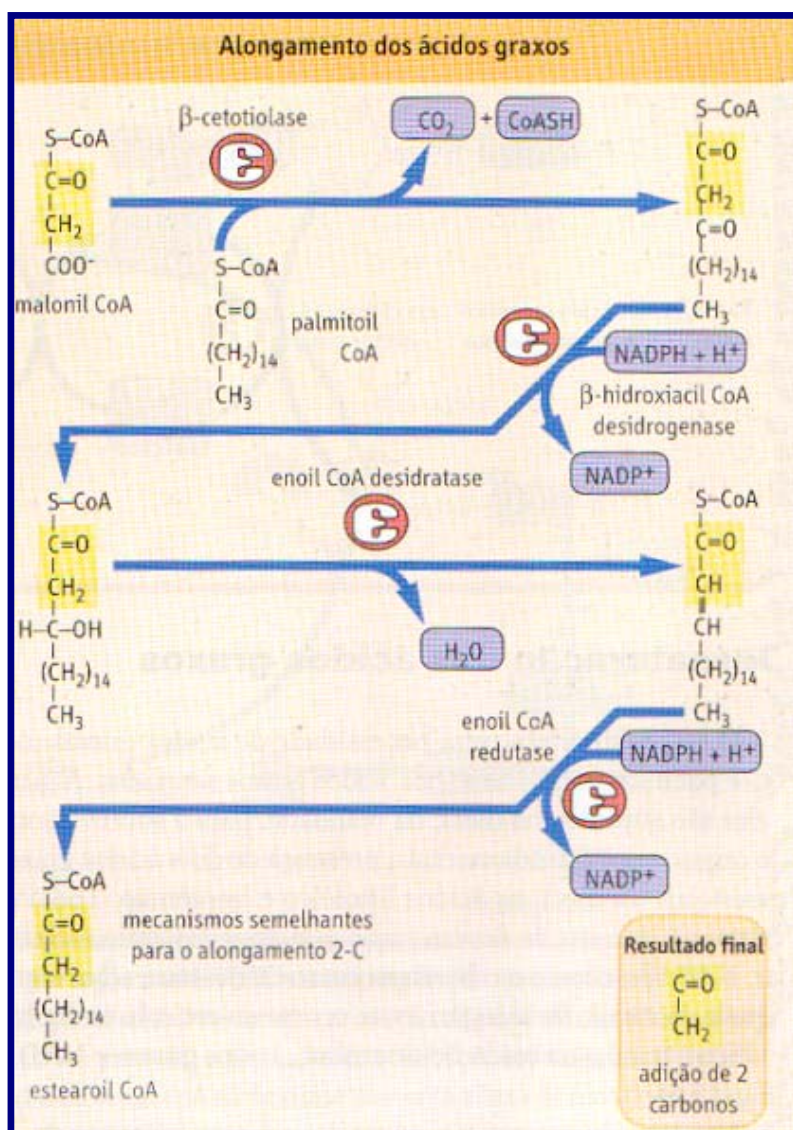


Figura 9 – Alongamento do ácido graxo sob a influência do ácido graxo alongase.
Fonte: BAYNES & DOMINICZAK, 2000

Além do retículo endoplasmático, as mitocôndrias também são capazes de alongar os ácidos graxos, por um sistema diferente, utilizando o NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido), na qual utiliza a Coenzima A como fornecedora de fragmento de dois carbonos (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

No processo de dessaturação, como já foi mencionado, o ser humano não é capaz de introduzir duplas ligações entre os carbonos depois do décimo e o átomo de carbono ω (metila terminal). É comum, a dessaturação, ocorrerem entre os átomos 9 e 10 e pode ser designadas como dessaturação de Δ^9 . O organismo tem necessidade de ácidos monossaturados, poli-insaturados com também os saturados. Alguns são provenientes de dieta alimentar; sendo que dois ácidos são essenciais para a sobrevivência do organismo, os ácidos linoléico e linolênico. Esses ácidos podem existir por um processo de dessaturação exigindo a presença do oxigênio molecular, NADH e citocromo b_5 (Fig. 10). O processo de dessaturação também ocorre no retículo endoplasmático, assim como da cadeia de alongamento, oxidando os ácidos graxos e NADH (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

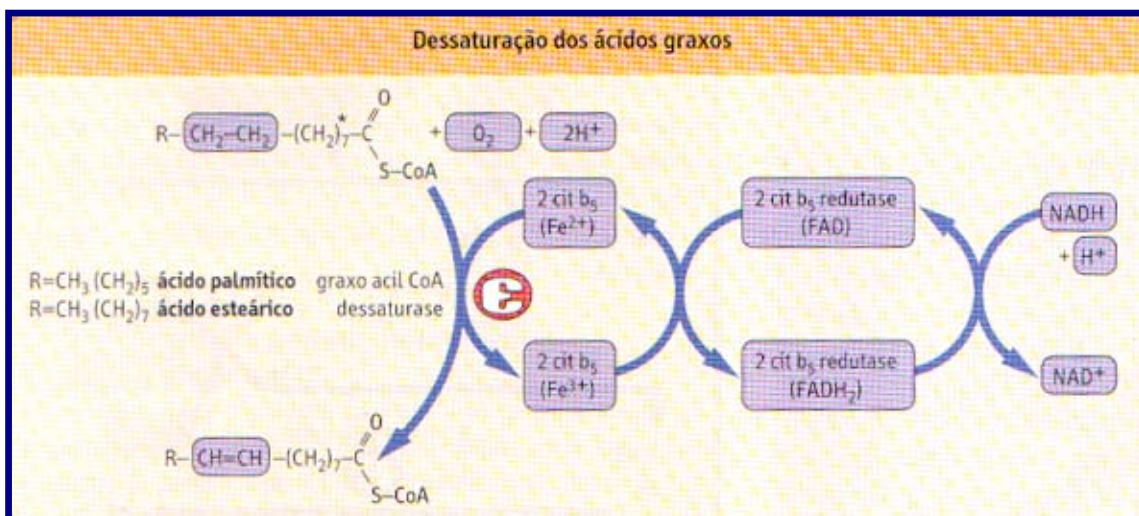


Figura 10 – Dessaturação dos ácidos graxos. O grupo $(CH_2)_7$ representa o limite no qual uma ligação pode ser introduzida. O citocromo b_5 ; FAD, flavina adenina dinucleotídeo; $FADH_2$, flavina adenina dinucleotídeo reduzido; Fe^{3+} , íon férrico.
 Fonte: BAYNES & DOMINICZAK, 2000

As enzimas envolvidas no processo de dessaturação atuam nas três maiores famílias de ácidos graxos insaturados: oléico ($\omega 9$), linoléico ($\omega 6$), e o linolênico ($\omega 3$). As velocidades de dessaturação e alongamento são diferentes entre as séries de ácido graxo, diminuindo na ordem $\omega 3 > \omega 6 > \omega 9$. Desta forma, a taxa de dessaturação dos

ácidos graxos depende da sua quantidade na dieta e da presença de outros ácidos graxos que venham a competir pela atividade da enzima (PRADO, 1999).

Os efeitos biológicos estão relacionados com as alterações estruturais e bioquímicas. As primeiras referem-se aos danos causados nas membranas celulares, os quais podem afetar a fluidez e assim o transporte dos íons, água e outros nutrientes essenciais. A modificação dos fosfolípidios pelos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, ω -6, pode alterar a permeabilidade das membranas e a função dos receptores envolvidos nos processos de iniciação da resposta imunológica, afetando, assim, os mecanismos de transdução dos sinais hormonais. O número de receptores e sua afinidade para insulina são fortemente influenciados pela composição lipídica das membranas plasmáticas no fígado, eritrócito e adipócito; estes são efeitos específicos da insaturação dos ácidos graxos da membrana sobre as propriedades de alguns tipos (PRADO, 1999).

Os ácidos graxos poli-insaturados apresentam atividade antiinflamatória, são supressores da resposta imunológica e inibidores da proliferação de células normais ou transformadas, através da interferência sobre o metabolismo das células receptoras bem como sobre a expressão de citocinas e outras funções. O ácido araquidônico pode agir como segundo-mensageiro intracelular, ser precursor de lípidios com potente atividade biológica, como prostaglandinas e leucotrienos, além de regular a ativação de proteínas quinase e funcionar como segundo-mensageiro intracelular (PRADO, 1999).

1.1.2.2 - GORDURAS COMPOSTAS:

As gorduras compostas são os triglicerídios em combinação com outras substâncias químicas. Exemplificando temos os glicerofosfolípidios ou fosfoglicerídios que são componentes lipídicos essenciais das membranas biológicas. São constituídos de glicerol-3-fosfato, em posição C₁ e C₂ e são esterificados com ácidos graxos (MCARDLE, 1998 e VOET *et al*, 2000).

Os glicerofosfolípidios (fosfolípidios) têm uma estrutura com uma “cabeça” polar que contém fósforo (Fig. 11). Essa porção possui afinidade com água, isto é hidrofílica. Já a “cauda”, é apolar, sendo solúvel em gorduras, como não possui afinidade com a água, ela é hidrofóbica. Possuem uma longa cauda dupla, hidrofóbica composta de esqueleto carbônico dos ácidos graxos (MARZZOCO, 1999 e VOET *et al*, 2000). As porções que são hidrofóbicas são repelidas pela água, mas sofrem uma

atração uma pelas outras, se dispondo lado a lado e no centro, constituindo assim a bicamada lipídica da membrana celular (Fig.12). Dispondo assim forma uma proteção impermeável as substâncias hidrossolúveis comuns, como por exemplo, a glicose, a uréia e os íons, mas deixando passar facilmente as substâncias lipossolúveis, como o oxigênio, o dióxido de carbono e o álcool (GUYTON & HALL,1997).

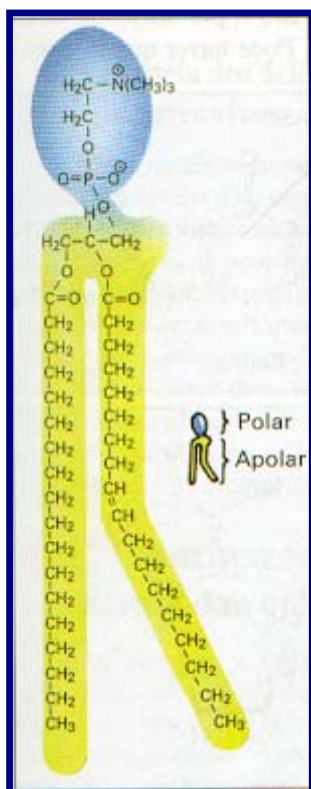


Figura 11- Estrutura molecular de um fosfolípido.

Fonte: AMABIS & MARTHO, 1999

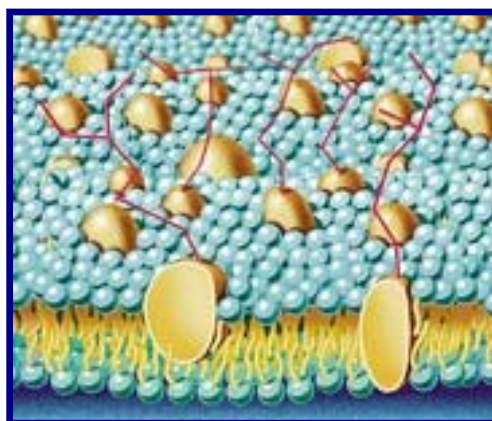


Figura 12 – Representação esquemática de uma membrana celular, visualizando a organização dos fosfolípidos em bicamadas.

Fonte: Departamento de Química - UFSC

Os esfingolipídios são também componentes da membrana celular. Constituído por uma “cabeça” polar e por duas “caudas” não-polares. Na estrutura dos esfingolipídios há uma moléculas de ácido graxo de cadeia longa, uma molécula de aminoálcool ligado a esfingosina. Sendo ela, o primeiro membro, desta classe a ser descoberto, juntamente com a diidroesfingosina (Fig. 13) e são os grupos mais abundantes nos animais mamíferos, (LEHNINGER, 1995).

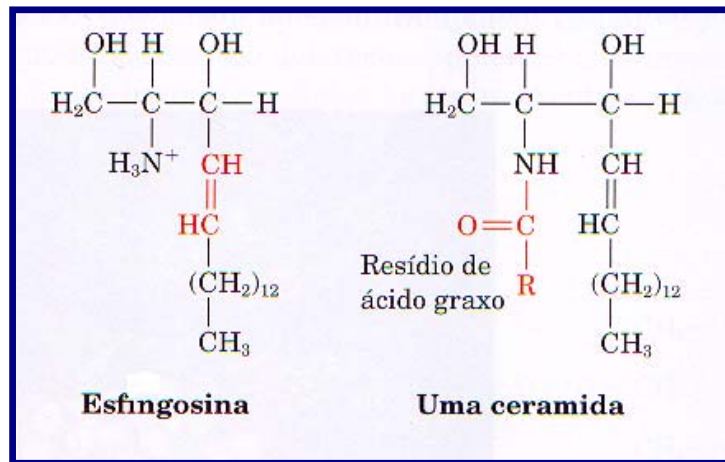


Figura 13 - Estrutura da esfingosina e de uma ceramida precursores dos esfingolipídios.

Fonte: VOEL *et al*, 2000

As ceramidas são derivados de ácidos graxos N-acilda esfingosina e são também precursores dos esfingolipídios. Estes lipídeos possuem uma estrutura polar ao carbono da ceramida, podendo ser classificados em três tipos: esfingomielina, cerebrosídeos e gangliosídeos (LEHNINGER *et al*, 1995).

A esfingomielina, (Fig. 14) é encontradas em muitos animais, nas membranas plasmáticas, nas organelas como nos retículos endoplasmático e nas mitocôndrias. É o único esfingolipídio que contém fósforo é o principal fosfolipídio da bainha de mielina com função isolante nos axônios das células nervosas (Fig.15) (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

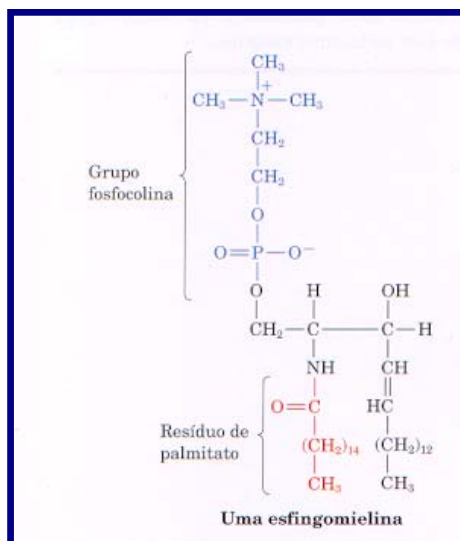


Figura 14 –Fórmula molecular de uma esfingomielina

Fonte: VOEL *et al*, 2000



Figura 15 – Micrografia eletrônica de uma fibra nervosa mielinizada.

Fonte:Universidade de Strathclyde, Glasgow

Os esfingolípídios que contendo açúcares covalentes ligados são conhecidos como glicosfingolípídios, ou glicolípídios. Os glicolípídios incluem os cerebrosídeos e os gangliosídeos, que contém a base esfingosina e a cadeia muito longa de ácido graxos (maior que 22 carbonos). O componente carboidrato dos cerebrosídeos é a galactose; os gangliosídeos também contém glicose e um composto complexo contendo um aminoaçúcar. Estruturalmente, ambos os compostos estão presentes no tecido nervoso e certas membranas celulares, desempenhando função de transportadores de lipídios (BAYNES & DOMINICZAK, 2000).

Os esteróides,. São lipídios que apresentam um núcleo tetracíclico caracterizado por cadeias fechadas, cujas pontas se unem para formar anéis. O esteróide mais abundante nos animais é o colesterol, que também recebe a denominação de esterol por causa de seu grupamento OH na posição C₃. O colesterol está presente de forma majoritária nas membranas plasmáticas dos animais. Sua molécula exibe um caráter com afinidade com a água, onde o grupo hidroxila é polar e o restante da molécula apresenta uma estrutura com os anéis esteróides e a cadeia lateral é apolar. Como o sistema de anéis compõem um plano rígido, o colesterol é, ainda, um determinante das características de fluidez das membranas celulares (MARZZOCO, 1999 e VOET *et al.*, 2000).

Uma outra variedade de esteróide pode secretada pelo córtex adrenal. É uma variedade diferente de hormônios, chamados de corticosteróides. Esses hormônios são sintetizados a partir de esteróides colesterol com fórmulas químicas semelhantes, porém pequenas modificações em suas estruturas propiciaram funções diferentes de extrema importância. Existem três tipos de corticosteróides: Mineralocorticóides - aldosterona o principal representante, o glicocorticóides - o cortisol o principal representante e os androgênios. Esses hormônios são secretados nas camadas adrenocorticais. A camada externa, na Zona Glomerulosa a Aldosterona é secretada pelas células superficiais. O Cortisol e vários outros glicocorticóides são secretados pela Zona fasciculada, camada média. Já os Androgênios são secretados na Zona reticulada, camada mais interna (GUYTON & HALL, 1997).

Todos esses hormônios esteróides são sintetizados a partir do colesterol. Alguns hormônios, como por exemplo: o cortisol, possuem tanto atividade glicocorticóide como mineralocorticóide, porém sua principal função é glicocorticóide. Mesmo assim, devido a grande produção contribui para um efeito mineralocorticóide significativo (GUYTON & HALL, 1997).

A presença dos Mineralocorticóides – Aldosterona, no sangue é fundamental para a sobrevivência. Pois sem eles, a concentração do íon potássio extracelular aumenta muito, causando queda do débito cardíaco prosseguindo para um estado próximo ao choque e depois a morte (GUYTON & HALL, 1997).

O Aldosterona causa um aumento do transporte e de troca de sódio e potássio. Isso é possível porque há uma absorção e excreção simultânea pelas células de sódio e potássio. A Aldosterona faz com que o sódio seja conservado no líquido extracelular enquanto mais potássio é excretado na urina (GUYTON & HALL, 1997).

O mecanismo de ação da Aldosterona nas células epiteliais tubulares é constituída de uma sequência de eventos. Primeiramente ela entra nas células epiteliais. Em seguida se uni a uma *proteína receptora* se difundido para o núcleo onde induz a porções de filamentos de DNA ma formar RNA mensageiros relacionados com o transporte de sódio, potássio e hidrogênio. Desta forma, a Aldosterona não possui um efeito imediato na reabsorção tubular, pois é necessário aguardar a sequência de eventos responsáveis pela a formação de substâncias para o transporte de sódio (GUYTON & HALL, 1997).

De acordo com a importância, a regulação da Aldosterona é feita pela seguinte ordem: A concentração de íons de potássio no líquido extracelular aumenta a secreção da aldosterona. Quando há aumento no sistema renina-angiotensina também contribui para o aumento da secreção da Aldosterona. Já a concentração de sódio extracelular diminui ligeiramente esta secreção. O hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) da glândula hipófise anterior é necessário para a secreção de aldosterona, mas com pouco efeito no controle na taxa desta secreção (GUYTON & HALL, 1997).

A principal atividade glicocorticóide das secreções adrenocorticais resulta na secreção de cortisol. Esse hormônio desempenham funções importantes na vida de um animal. Uma dessas funções é estimular a gliconeogênese (formação de carboidrato a partir de proteína algumas outras substâncias) pelo fígado. Isso se torna possível porque o cortisol aumenta todas as enzimas necessárias à conversão de aminoácidos à glicose nas células hepáticas além de mobilizar os aminoácidos a partir de tecidos extra hepáticos, principalmente dos músculos. O cortisol também promove uma diminuição moderada da taxa de glicose utilizada pelas células. Acredita-se que, em algum lugar entre o ponto de entrada da glicose nas células e sua degradação final, o cortisol retarda diretamente a taxa da utilização da glicose. Devido os dois fatores mencionados anteriormente (o aumento e a diminuição), a taxa de glicose pode ser

aumentada. Quando o aumento desta concentração está acima de 50% do normal é chamada de *Diabetes Adrenal*. A administração da insulina tem um efeito moderado sobre este tipo de diabetes, sendo mais eficaz no diabetes pancreático que é muito sensível. Já a diabetes hipofisária é pouco sensível (GUYTON & HALL,1997).

Além de promover a mobilização dos aminoácidos a partir dos músculos, o cortisol promove a mobilização de ácidos graxos a partir do tecido adiposo aumentando, conseqüentemente, sua utilização para energia favorecendo a conservação, a longo prazo, de glicose e glicogênio corporais (GUYTON & HALL,1997).

O cortisol também desempenha um papel importante para impedir o desenvolvimento inflamatório. Isso acontece graças a capacidade do cortisol de promover uma estabilização das membranas lisossômicas, (diminuição da permeabilidade capilar, diminuição da migração de leucócitos) e se a inflamação já começou, a sua administração, promove rapidez da cura. Uma outra função do cortisol é o bloqueio a resposta inflamatória à reações alérgicas (impedindo a morte e o choque nas anafilaxias). Isso acontece pela capacidade de diminuir o número de eusínófilos e linfócitos no sangue. O cortisol suprime o sistema imunológico, fazendo com que a produção dos linfócitos T e dos anticorpos a partir do tecido linfóide, seja diminuída nas áreas inflamadas, reduzindo assim o processo inflamatório (GUYTON & HALL,1997).

A regulação da secreção de cortisol é feita quase que inteiramente pela ação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), secretado pela glândula hipófise anterior. O cortisol tem mecanismos de *feedback* negativo com hipotálamo e a hipófise (Fig. 16) (GUYTON & HALL,1997).

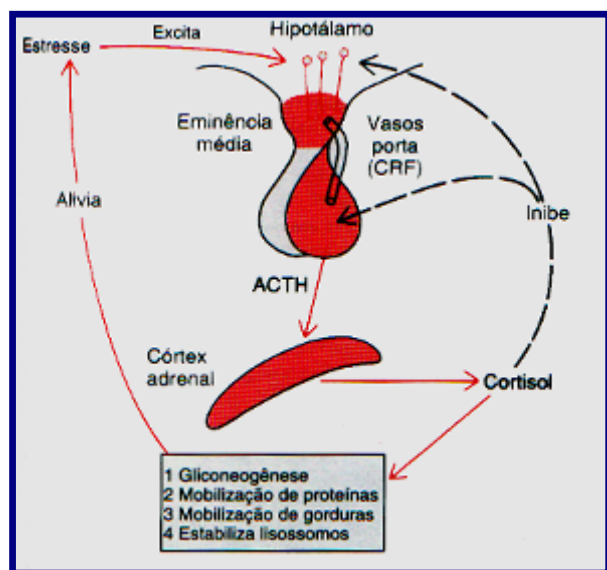


Figura 16- Mecanismos da regulação da secreção de glicocorticóides.

Diferentes tipos de estresse pode estimular a produção do ACTH no hipotálamo. E este hormônio ativa o sistema para liberação do cortisol. Iniciando uma série de efeitos metabólicos para aliviar a natureza do estresse.

Fonte: (GUYTON & HALL,1997).

Algumas desordens podem alterar a produção de hormônios adrenocorticais, sendo mais freqüente a atrofia dos córtices adrenais. Na maioria das vezes, essa atrofia é causada por auto-imunidade contra os córtices. A doença de Addison apresenta alguns distúrbios nas glândulas adrenais. Um deles é a deficiência de mineralocorticóides - A incapacidade de produzir aldosterona reduz muito a reabsorção tubular de sódio. Isso faz com que os íons de sódio, cloreto e água sejam eliminados na urina em grande quantidade, resultando numa diminuição elevada no volume de líquido extracelular. Conseqüentemente o volume plasmático cai contribuindo para uma concentração de eritrócitos no sangue, diminuindo o débito cardíaco, levando o paciente ao óbito, se não tratado, num período de quatro dias a duas semanas depois que cessa a secreção de mineralocorticóides (GUYTON & HALL, 1997).

Um outro distúrbio da doença de Addison é a deficiência de glicocorticóides, que consiste na incapacidade de mobilizar as proteínas e as gorduras dos tecidos, devido a falta do cortisol. Essa deficiência promove uma lentidão na mobilização de energia. Mesmo tendo uma dieta rica em glicose e outros nutrientes, os músculos são fracos, pois os glicocorticóides são necessários para outros metabolismos. Na doença de Addison, a sua falta faz com que seja suscetível aos efeitos de deterioração de diferentes tipos de estresse, levando uma pessoa a morte por uma infecção respiratória moderada (GUYTON & HALL, 1997).

Os pacientes com a doença de Addison, apresentam pigmentação melanínica das membranas mucosa e da pele. Essa pigmentação acontece quando a produção do cortisol diminui, o “*feedback*” negativo normal para o hipotálamo e a glândula hipófise anterior também é deprimido, contribuindo para a produção de altas taxas de ACTH e também do hormônio melanócito-estimulante MSH (GUYTON & HALL, 1997).

1.2 – METABOLISMO

Os lipídios distribuídos pelas lipoproteínas plasmáticas que são armazenados ou utilizados no organismo. São provenientes da alimentação, absorvidos pelo intestino ou sintetizados endogenamente. Os maiores representantes desta dieta são os triacilgliceróis constituindo uma forma de armazenamento de todo o excesso de nutrientes (LEHNINGER *et al.*, 1995).

A energia dos ácidos graxos só é liberada se ocorrer a oxidação, neste caso, a β -oxidação. Nos ácidos graxos, ela ocorre no peroxissomo e na mitocôndria, sendo que o primeiro encurta as cadeias muito longas e o segundo, as degrada completamente (VOETI *et al.*, 2000).

Na β -oxidação nos peroxissomos, as cadeias muito longas se ligam ao grupo SH da Coenzima A, formando uma ligação entre eles. Em seguida, os ácidos graxos, pela ação do acil-CoA- sintetase , se convertem à acil-CoA. Esta primeira etapa da oxidação do ácido graxo, é irreversível (VOETI *et al.*, 2000).

Assim que ocorre essa redução da cadeia do ácido graxo, a etapa seguinte consiste em introduzi-lo na mitocôndria para oxidação. Porém, a membrana interna da mitocôndria não permite a passagem da Coenzima A e Acil-CoA, sendo necessário um sistema que introduza esse grupo na mitocôndria. Esse sistema específico consiste na transferência do radical acila, por meio da carnitina- acil tansferase I, para a carnitina, que se localiza no interior da membrana interna da mitocôndria (Fig.16). Concluindo essa etapa de transporte, carnitina- acil tansferase II, que está na face interna, doará o grupo acila, que foi doado anteriormente para a carnitina, para uma Coenzima A, liberando a carnitina (LEHNINGER *et al.*, 1995).

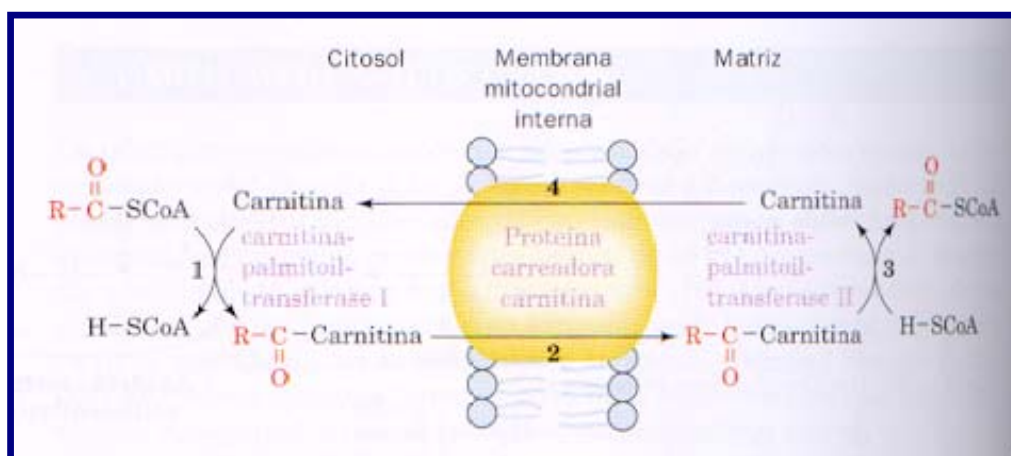


Figura 16- O transporte de ácidos graxos à mitocôndria.
Fonte: VOET *et al.*, 2000)

Após entrar na matriz mitocondrial, o acil-CoA do graxo saturado sofre desidrogenação enzimática pela ação da acil-CoA desidrogenase, que usa o FAD como um grupo prostético, nos átomos de carbono α e β (átomos de carbono 2 e 3 contados a partir do carbono da dupla ligação) para formar uma dupla ligação na cadeia carbônica,

dando como produto o trans - Δ^2 - enoil-CoA. Os hidrogênios retirados do acil - CoA graxo são transferidos para o FAD produzindo o FADH₂ (VOET et al, 2000).

Nessa etapa da oxidação, uma molécula de H₂O é acrescentada à dupla ligação do trans - Δ^2 - enoil-CoA formando o L-hidroxiacil-CoA pela ação da enoil-CoA hidratase. (VOET et al, 2000).

Na etapa o L-hidroxiacil-CoA é desidrogenado à β -cetoacil-CoA pela ação β -cetoacil-CoA desidrogenase. Aqui o receptor de elétrons é o NAD⁺. O NADH formado nesta reação doa seus equivalentes redutores para o NADH desidrogenase da cadeia respiratória (LEHNINGER et al, 1995).

Finalizando o ciclo de oxidação do ácidos graxo é catalisado pela tiolase. Ela promove a ação do β -cetoacil-CoA com uma molécula de CoA-SH livre, separando o fragmento carboxílico terminal de dois átomos da cadeia original do ácido graxo na forma de acetil-CoA. O outro produto desta reação é a cadeia do ácido graxo original encurtada de dois átomos de carbono esterificada com a CoA (acil - CoA (LEHNINGER et al., 1995).

2. PEROXISSOMOS

2.1– DEFINIÇÃO

Os peroxissomos são organelas que se encontram em todos os tecidos exceto nos eritrócitos maduros. Especificamente é encontrado de forma elevada nas células do fígado, podendo ocupar até 1,5 a 2% do volume celular, e nos rins. Nestas células hepáticas podem ser encontrados até 500 organelas. Em tecido os peroxissomos aparecem em um microscópio eletrônico como uma organela redonda e circundada por uma membrana delgada (Fig.17), com diâmetro médio aproximadamente 0,3 a 1 μ m, mas os peroxissomos cerebrais são menores ainda. Os Peroxissomos são organelas caracterizadas pela presença de enzimas oxidativas que transferem átomos de hidrogênio de diversos substratos para o oxigênio. Desempenhando um papel importante na mielinização e migração neuronal, eles são também importantes na oxidação dos ácidos graxos. Os peroxissomos formam-se pela união das proteínas da membrana (estruturais, receptoras e transportadoras) formando a membrana dos peroxissomos. As proteínas peroxissômicas são codificadas por genes nucleares, sintetizadas em ribossomos do citoplasma e importadas para o interior da matriz do

peroxissomo por intermédio da intervenção das proteínas de membrana receptoras e transportadoras (MOSER, 1998).

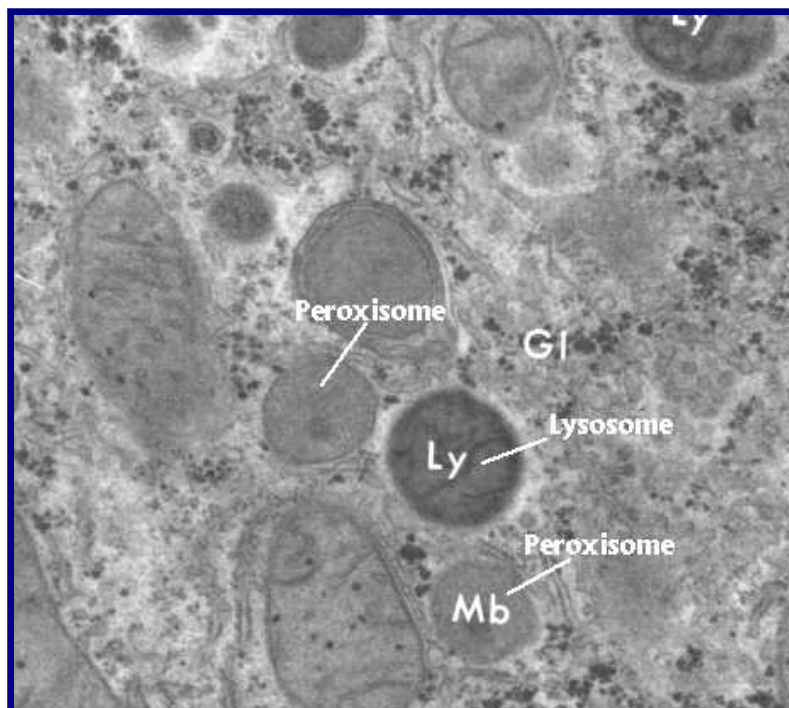


Figura17 – Peroxissomos de células do fígado humano.

Fonte: Moser, 1998

2.2 - ENZIMAS PEROXISSÔMICAS

As enzimas peroxissômicas possuem papel fundamental no metabolismo lipídico, especificamente na oxidação de ácidos graxos de cadeias muito longas e síntese de glicerolípidios e lipídios de glicerol éster. A síndrome de Zellweger e a Adrenoleucodistrofia Neonatal, são caracterizadas pela ausência de enzimas peroxissômicas, ocasionada por desordens metabólicas (MARTINEZ, 1994).

Os peroxissomos possuem uma membrana que os envolve, e que no seu interior existem mais de 40 enzimas. Suas principais enzimas são a catalase, responsável pela conversão de H_2O_2 em água e oxigênio, urato oxidase, cuja propriedade é transformar o ácido úrico em um produto solúvel em água, facilmente eliminado pelos rins (MARTINEZ, 1994).

As alterações da biossíntese peroxissômica são causadas por desordem na formação da membrana ou por falha no transporte através dessa mesma membrana da matriz peroxissômica, devido à disfunção de ordem genética (MARTINEZ, 1994).

2.3 – DOENÇAS PEROXISSÔMICAS

2.3.1 – DEFINIÇÃO

As doenças peroxissômicas são um grupo de desordem que se caracterizam por apresentar alterações nas vias metabólicas localizadas nos peroxissomos. Sobre essas vias cabe destacar: a β -oxidação dos ácidos graxos saturados de cadeia muito longa, longa e média; ácidos graxos monoinsaturados, poli-insaturados (22:6 ω 3) e ramificados. Esta oxidação não se realiza em sua totalidade no peroxissomo, sendo que seus produtos parcialmente oxidados, a exceção daqueles que utilizam esta via para sua síntese, são transportados para a mitocôndria para completar sua degradação; a oxidação do ácido fitânico; os primeiros passos da síntese de plasmogênios, componentes lipídicos estruturais muito importantes no tecido nervoso; diferentes passos da síntese do colesterol; diferentes passos da síntese dos ácidos biliares; a transmissão do glioxilato; o oxilato dos aminoácidos e poliaminas; a eliminação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2); geralmente, todas as oxidações nos peroxissomos utilizam O_2 e , geram H_2O_2 de alta toxicidade para a célula , que dispõe de um mecanismo mediado pela catalase peroxissômica para sua degradação (GIRÓS *et al.*, 1999).

2.3.2 – CLASSIFICAÇÃO

As doenças peroxissômicas são classificadas em dois grupos:

No grupo 1 caracteriza-se pela ausência morfológica de peroxissomos com a perda total da função peroxissômica. Nesse grupo encontramos doenças como Zellweger e Adrenoleucodistrofia Neonatal (ADL-N), (VERHOEVEN *et al.*, 1995).

No grupo 2 os peroxissomos são morfológicamente intactos mas com deficiência ou ausência de uma única função peroxissomal. Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (ADL-X), Doença de Refsum, Deficiência da acil- CoA oxidase, Deficiência da 3-oxoacil-CoA tiolase e Deficiência da proteína bi-funcional são síndromes que se classificam neste grupo (LAZAROW & MOSER, 1995).

2.3.3 – ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Recém nascidos com a síndrome clássica de Zellweger são facilmente reconhecidos. A característica física mais marcante é o dismorfismo facial característico

e persistente (testa alta, fendas palpebrais voltadas para cima, hipoplasia da eminência supra-orbitária, pregas epicantais (LAZAROW & MOSER, 1995).

Criança com síndrome clássica de Zellweger raramente vive mais do que alguns meses devido a severidade de sintomas como retardo mental grave, hipotonia, cegueira e/ou surdez, dificuldade de se alimentar, convulsões, hepatomegalia, cistos renais e defeitos cardíacos frequentes (LAZAROW & MOSER, 1995).

As alterações bioquímicas mais frequentes em pacientes com Zellweger são a presença da enzima catalase e oxidase no citoplasma, redução da síntese de plasmalogênio nos tecidos, acúmulo do ácido fitânico (no plasma), de ácidos biliares (DHCA e THCA), de ácido pipecólico e aumento da excreção urinária de ácidos dicarboxílicos. Pacientes com Zellweger acumulam significativamente ácidos graxos de cadeia longa (VLCFA) nos tecidos e plasma, principalmente o ácido hexacosanóico saturado (C26:0) e monoinsaturado (C26:1) com redução concomitante do ácido docosanóico (C22:0) e o insaturado docosahexaenóico (22:6 ω -3. Pacientes com Zellweger apresentam níveis reduzidos do ácido docosahexaenóico em todos os órgãos e tecidos e sugeriu uma deficiência na sua biossíntese devido a ausência da enzima Δ 4-desaturase que poderia estar localizada nos peroxissomos e não nos microssomos (VALLANCE & APPELGARTH, 1994). Posteriormente, porém demonstrou que a biossíntese do ácido docosahexaenóico nos mamíferos era independente da Δ 4-desaturase mas que era necessário a presença de peroxissomos para tal, visto que o ácido docosahexaenóico é formado a partir da β -oxidação do ácido 24:6 ω -3 nos peroxissomos, (VOSS *et al.*, 1992). Mais recentemente foi mostrado que a biossíntese desse ácido ômega 3 tão importante para a formação de tecidos sensoriais e nervosos em outros vertebrados como os peixes também procede independentemente da participação da Δ 4 com envolvimento tanto dos microssomos do retículo-endoplasmático como dos peroxissomos (BUZZI *et al.*, 1997)

A Adrenoleucodistrofia Neonatal é uma doença autossômica recessiva (frequência 1:25.000-50.000) onde ocorre a ausência de peroxissomos nas células do fígado e uma deficiência de todas as enzimas para β -oxidação nas demais células do organismo. Crianças com ADL-N apresentam sintomas de retardo mental grave, surdez total ou parcial, retardo psicomotor, retinopatia e dismorfismo facial um pouco menos acentuado que no caso de Zellweger ou até ausente (LAZAROW & MOSER, 1995). Bioquimicamente, pacientes com ADL-N apresentam síntese reduzida de

plasmalogênio, além de acumularem ácidos graxos de cadeia longa, ácido fitânico, intermediário de ácidos biliares e ácidos Pipecólicos no plasma (VERHOEVEN, *et al.*, 1995).

No grupo das doenças peroxissômicas onde encontramos a perda de uma função peroxissômica, a Adrenoleucodistrofia Ligada ao X e Doença de Refsum aparecem como as mais significativas. Na ALD-X difere da ADL-N por apresentar peroxissomos intactos e apenas a deficiência das acil-CoA sintetases de ácidos graxos de cadeia longa (MOSER *et al.*, 1995)a. A ALD-X possui algumas variantes características como a forma infantil que se desenvolve entre os 4 até 8 anos de idade e que é caracterizada pela instabilidade emocional da criança, deficiência auditiva e visual, distúrbio na atenção e orientação espacial, demência, estrabismo e deficiência neurológica progressiva. Outra variante é a Adrenomieloneuropatia que aparece em jovens do sexo masculino esses evoluem com paraparesia progressiva, distúrbio no esfíncter devido o comprometimento da medula espinhal, insuficiência adrenal, hiperpigmentação e incapacidade neurológica progressiva. Um fenótipo menos comum é a Adrenoleucodistrofia Cerebral Adulta com comprometimento lento do SNC sem envolvimento da medula. Geralmente os pacientes evoluem para um quadro de demência e esquizofrenia (MOSER *et al.*, 1995). Os tecidos e fluidos biológicos de pacientes com ADL-X contém taxas elevadas de ácidos graxos de cadeia longa, principalmente o ácido hexacosanóico (26:0) que acumula predominantemente nas frações de éster de colesterol e gangliosídeos da substância branca e córtex adrenal (VALLANCE & APPLGARTH, 1994).

Outras doenças menos frequentes como a deficiência de 3-oxoacil-CoA tiolase e deficiência da enzima bi-funcional apresentam quadros neurológicos similares como hipotonia, convulsões e retardo mental e psicomotor. Apenas pacientes com a deficiência de enzima 3-oxoacil tiolase que apresentam dimorfismo facial. Bioquimicamente todas elas acumulam AGCL nos tecidos (LAZAROW & MOSER, 1995).

2.3.4 - DIAGNÓSTICO

Todas as doenças dos 2 grupos mencionadas no tópico 2.3.2, praticamente, apresentam em comum disfunções neurológicas graves, dimorfismo cranial ,

problemas de audição e visão e retardo psicomotor grave. Devido as similaridades dos sintomas e sinais clínicos entre as doenças peroxissômicas o desenvolvimento de diagnóstico bioquímico diferencial é de extrema importância. A análise quantitativa dos metabólitos peroxissômicos através de técnicas de cromatografia sofisticadas e sensíveis, como cromatografia gasosa, acoplada a espectrometria de massa (GC-MS), com ou sem diluição isotópica aparece como uma das mais eficientes ferramentas laboratoriais para diferenciar o diagnóstico entre doenças peroxissômicas (BRINK *et al.*, 1995).

A análise de metabólitos como AGCL, ácido fitânico, intermediários de ácidos biliares e ácido pipecólico se resume basicamente na extração, purificação e derivatização desses compostos presentes em uma matriz biológica e posterior caracterização cromatográfica-espectrométrica e quantificação. Geralmente utiliza-se para a quantificação dos metabólitos sangue total, plasma ou soro e fluido amniótico (pré-natal) (VERHOEVEN *et al.*, 1995). A análise de metabólitos produzidos por culturas de fibroblastos de pacientes afetados é uma outra alternativa para determinar e avaliar doenças peroxissômicas (DACREMONT *et al.*, 1995).

Entre os ácidos graxos de cadeia longa deve-se quantificar principalmente o ácido docosanóico (C20:0, com 20 carbonos e nenhuma insaturação), o hexacosanóico (C26:0) saturado, o hexacosanóico monosaturado (C26:1) e o polinsaturado ômega 3 docosahexaenóico (22:6 ω -3). A Tabela 2 mostra a concentração de AGCL no plasma de indivíduos controle e pacientes afetados por diferentes doenças peroxissômicas. As concentrações dos ácidos graxos C26:0 e C26:1 são os parâmetros mais importantes a serem considerados (VERHOEVEN *et al.*, 1995).

Tabela 1

Concentração de AGCL no plasma de controles e indivíduos afetados por ALD

	Ácidos Graxos de Cadeia Longa (μ Mol/L)				
	C22:0	C26:1	C26:0	C26:1/C22:0	C26:0/C22:0
Controle	57	0.68	0.77	0.011	0.012
Z, ALD-N	19	16.10	1.48	0.605	0.408
ALD-X	53	1.98	3.92	0.027	0.063

Z, Síndrome de Zellweger; ALD-N, Adrenoleucodistrofia Neonatal; ALD-X, Adrenoleucodistrofia Ligada ao X. Modificado de Verhoeven et al., (1995)

Em todas as doenças peroxissômicas a concentração desses ácidos graxos é elevada, principalmente quando utilizamos a razão C26:0/C26:1 que em outros termos traduz a capacidade enzimática de conversão do precursor substrato C22:0 ao produto C26:0. Em pessoas normais esta razão é pequena enquanto que em pacientes afetados ela é significativamente mais elevada. Na Tabela 2, doenças como ADL-X e deficiência da Acil-CoA oxidase podemos observar (através da razão C26:1/C22:0) que os níveis de formação de AGCL monossaturados através da ação de desaturases e oxidase são reduzidos, e significativamente menores que a taxa de formação de C26:0 a partir do precursor comum C22:0, que portanto diferencia estas duas doenças das outras (DACREMONT *et al.*, 1995)

Tabela 2

Concentração de ác. graxos ramificados no plasma de controles e indivíduos afetados por ALD

	Pristânico ($\mu\text{mol/L}$)	Fitânico ($\mu\text{mol/L}$)	Pris./Fit.
CONTROLE	1.50	4.96	0.045
Z, ALD-N	17.40	59.3	0.26
ALD-X	1.40	7.5	0.28

Z, Síndrome de Zellweger; ALD-N, Adrenoleucodistrofia Neonatal; ALD-X, Adrenoleucodistrofia Ligada ao X. Modificado de Verhoeven *et al.*, (1995)

3. DESORDEM NA BAINHA DE MIELINA

Sendo a ALD uma doença que causa desordem no sistema nervoso, serão abordados alguns tópicos importantes sobre desmielinização da bainha de mielina.

A bainha de mielina é um componente importantíssimo do sistema nervoso central e periférico. Veja na Fig. 17 o envoltório lipídico e de esfingomielina que isola a transmissão do impulso nervoso (UNITED LEUCODYSTROPHY FOUNDATION, UNIVERSITY STRATHYDE, GLASGOW 2002-).

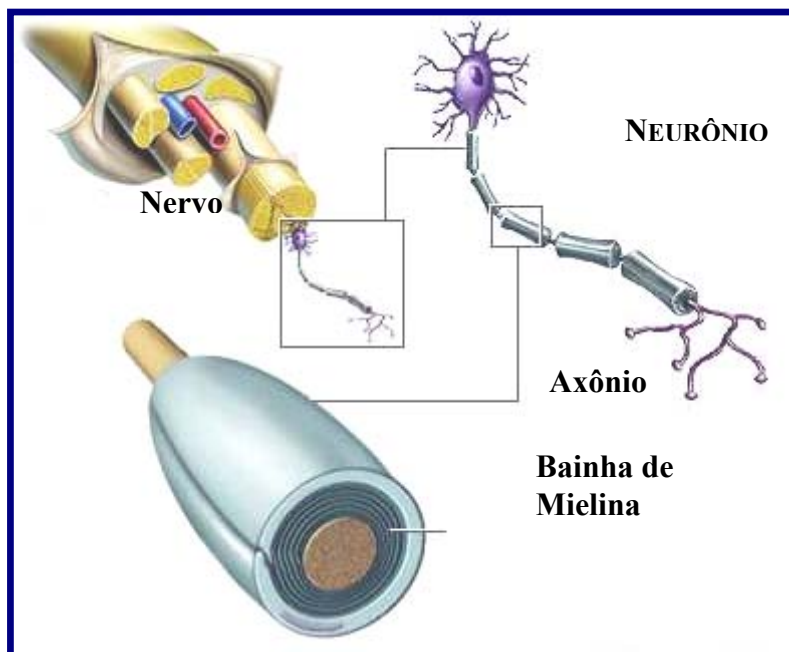


Figura 17 – Envoltório lipídico de células nervosa

Fonte: United Leucodystrophy Foundation, - University Strathclyde, Glasgow, 2002.

Da mesma maneira que o envoltório que cerca ou protege um fio elétrico permitindo que a corrente elétrica siga sem desvios e dissipação, a mielina aumenta a velocidade e integridade da propagação do sistema nervoso dos nervos periféricos ao sistema nervoso central (UNITED LEUCODYSTROPHY FOUNDATION, UNIVERSITY STRATHYDE, GLASGOW, 2002).

Em intervalos de 0,08mm a 1 mm, a bainha de mielina interrompe-se, originando o nódulo de Ranvier. É nele que ocorre a alteração da permeabilidade da membrana característica de condução do impulso nervoso. A bainha funciona, assim, como uma espécie de isolante. Portanto, nas fibras mielínicas, o impulso salta de um nódulo de Ranvier a outro, tornando esse tipo de condução mais rápido e contínuo. Esse processo é chamado condução saltatória (Fig.18 e 19) (UNITED LEUCODYSTROPHY FOUNDATION, UNIVERSITY STRATHYDE, GLASGOW, 2002).

Quando algo acontece e danifica a bainha da mielina, independente de estar em desenvolvimento ou adulta, resulta no rompimento da propagação dos impulsos nervosos, levando à uma variedade de desordens neurológicas com consequências devastadoras à vida dos pacientes. Há vários fatores que podem levar a estas desordens, como por exemplo, o metabolismo dos ácidos graxos devido a uma doença genética,

como é o caso da adrenoleucodistrofia-X (UNITED LEUCODYSTROPHY FOUNDATION, UNIVERSITY STRATHYDE, GLASGOW, 2002).

Condução Normal nas Fibras Nervosas Mielinizadas

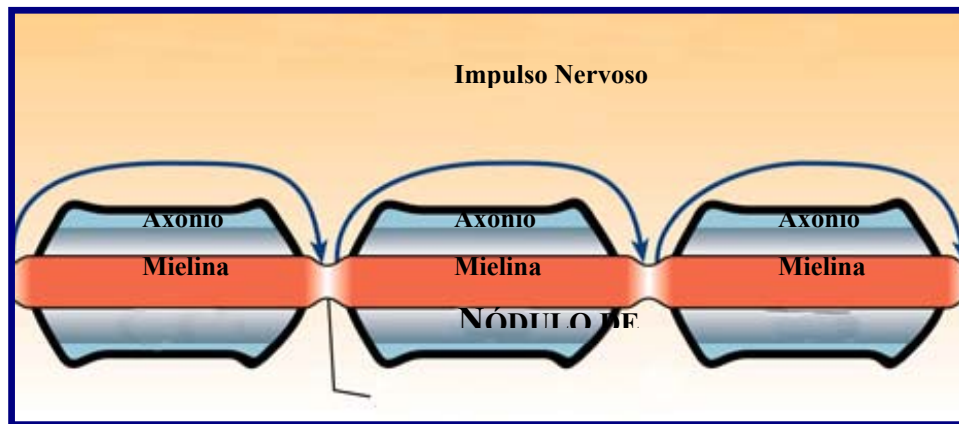


Figura 18 Fonte: United Leucodystrophy Foundation- University Strathyde, Glasgow, 2002.

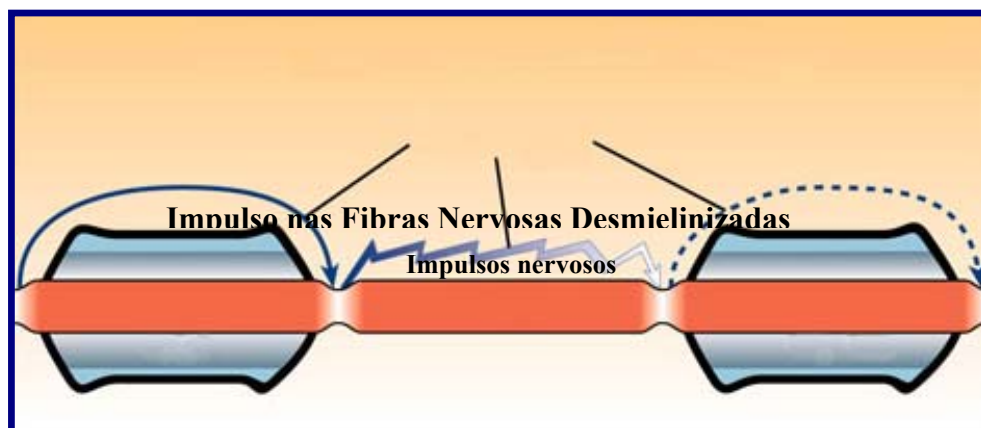


Figura 19- Fonte: United Leucodystrophy Foundation, - University Strathyde, Glasgow 2002.

4. HISTÓRICO DA ADRENOLEUCODISTROFIA

Segundo Sirmerling & Creutzfeld, 1923 *apud* van GEEL, 1996, uma criança de sexo masculino de quatro anos apresentava uma pele bronzeada, e apresentou uma disfunção neurológica progressiva com pigmentação intensa, faleceu aos sete anos. A autópsia revelou atrofia das glândulas adrenais e desmielinização extensiva cerebral com caracterização de uma inflamação perivascular. No ano de 1963, nove casos foram

descritos na literatura, todos do sexo masculino. Fanconi e s equipe acrescentaram ao diagnóstico a manifestação recessiva ligada ao cromossomo X. Somente em 1970 o termo adrenoleucodistrofia ficou conhecido por apresentar uma leucodistrofia com insuficiência adrenocortical. Em 1976, um diagnóstico da doença progressiva de um adulto foi descrito detalhadamente e um ano mais tarde, cinco novos casos foram relatados por Griffin *et al.* que propôs o nome de adrenomieloneuropatia (AMN) por apresentarem no córtex, na medula espinhal, nos nervos periféricos e na adrenal um envoltório com alta concentração de ácidos graxos de cadeia longa (van GEEL *et al*, 1997).

No final de 1980, concentrações elevadas de ácidos graxos de cadeias longas (VLCFA do inglês “Very long chain fatty acids”) foram demonstradas no cultivo de fibroblastos de pele e, em 1981, foram encontrados no plasma, após análises laboratoriais. Em 1984, foi sugerida a deficiência metabólica peroxissômica, e em seguida relataram o defeito das enzimas peroxissômicas, β -oxidase dos VLCFA. Em 1981, o *locus* de ALD-X foi traçado Xq28,14 e somente em 1993 o gene responsável foi identificado observe na Fig. 20 este *locus*, (KEMP, 2001).

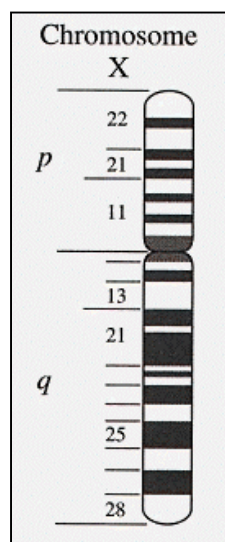


Figura 20 – Locus do gene responsável pela ALD-X - Fonte: SCHLECHT,2000

4.1 - DEFINIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS ADRENOLEUCODISTROFIAS

Adrenoleucodistrofia (ALD) é uma desordem rara, ligada ao cromossomo X, que está caracterizada por níveis elevados de ácidos graxos de cadeia muito longa

(C22 - C26) no cérebro, nos tecidos dos nervos e dos músculos. O início da ALD acontece geralmente durante a infância, e pode desenvolver-se em um período entre o primeiro ano até o décimo ano de vida. A acumulação destes ácidos no cérebro é intensa, causando a desmielinização de que faz parte de um grupo maior de doenças que apresentam alterações no cérebro, na medula espinhal e nos nervos periféricos, são as leucodistrofias. Esse termo é derivado do grego “*leuco*” (branco) e “*distrofia*” (crescimento ou desenvolvimento imperfeito). No momento são conhecidas nove tipos de leucodistrofias. Todas elas estão relacionadas com distúrbios genéticos que alteram as reações químicas específicas. Essas reações têm a função de manter a integridade da bainha de mielina. As leucodistrofias, de um modo geral, alteram as estruturas e bainha de mielina (ARIAS, 1997).

A ALD de um modo particular está caracterizada por um distúrbio recessivo ligado ao cromossomo X, acometido por alterações funcionais nos peroxissomos. Essas alterações estão relacionadas com o metabolismo dos ácidos graxos de cadeia longa (C22:0), (C24:0) e (C26:0), contribuindo assim para um acúmulo na bainha de mielina, dificultando a condução dos impulsos nervosos e nutrientes. Juntamente com a neurodegeneração típica das leucodistrofia, os pacientes apresentam uma disfunção progressiva das glândulas adrenais (ROLAK, 1995).

4.2 - CLASSIFICAÇÃO DAS ALDS

A expressão da adrenoleucodistrofia pode se manifestar em duas desordens; Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X (ALD-X) e a Adrenoleucodistrofia Neonatal (ALD-N).

4.2.1 - ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO X

É uma desordem genética séria que afeta de forma progressiva a glândula adrenal, juntamente com a substância branca do sistema nervoso. Essa doença é caracterizada pelo acúmulo anormal de ácidos graxos de cadeia muito longa, causando danos aos tecidos. Esse tipo de doença é classificado como uma desordem peroxissomal de armazenamento. Alguns VLCFA provenientes da alimentação acumulam nesses pacientes, pois são incapazes de degradá-los. Essa degradação ocorre normalmente

dentro das células, em uma organela chamada peroxissomo. Os portadores de ALD não possuem uma das proteínas para realizar essa degradação. A proteína ausente é denominada ALDP (proteína da ALD). Isso se manifesta devido às mutações ou defeitos no gene para essa proteína ALDP. Esse gene está localizado no cromossomo X-X (UNITED LEUCODYSTROPHY FOUNDATION, UNIVERSITY STRATHYDE, GLASGOW, 2002).

4.2.2 - ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATAL

Os peroxissomos são morfologicamente intactos, mas apresentam ausência de enzimas específicas na degradação de VLCFA. ALD-N é uma doença genética hereditária autossômica recessiva, podendo afetar tanto o sexo masculino como o feminino. Porém mais fácil de ser diagnosticada que ALD-X. Em testes laboratoriais são demonstrados níveis anormais elevados, nos tecidos, de ácidos graxos de cadeia muito longa típicos da ALD e os indivíduos afetados pela ALD-N sofrem de retardo mental severo, danificando o desenvolvimento psicomotor e as funções hepáticas retardando o crescimento e ainda apresenta ausência total das peroxissomos das células hepáticas. (MOSER, 1995).

4.3 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA - (HOMOZIGOTOS)

4.3.1 - CARACTERÍSTICAS DA ALD - X

As manifestações clínicas de ALD - X apresentam os peroxissomos morfologicamente intactos mas apresentam ausência de enzimas específicas na degradação de VLCFA variam extensamente. As tabelas 3 e 4 mostram os principais fenótipos. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam um diagnóstico evidenciando desmielinização cerebral na infância, ou na adolescência ou ainda na fase adulta, sendo que, na infância se torna mais severo. Estes fenótipos evoluem rapidamente, apresentando um quadro inflamatório, em que os mecanismos auto-imunes podem ter um papel importante, que podem ser evidenciados através da Ressonância Magnética (KEMP, 2002).

Tabela 3 Fenótipo de ALD-X no sexo masculino

Fenótipo	Descrição	Frequência relativa estimada.	Insuficiência Adrenocortical
Infância cerebral	Início 3-10anos. Deficiência no comportamento, cognitivo e neurológico.	31-35%	79%
Adolescência	Comparando com a infância cerebral, a progressão é mais lenta.	4-7%	62%
Adulto cerebral	Demência, deficiência neurológica, distúrbios de comportamento sem procedência.	2-3%	> 50%
Addison	Adrenal insuficiência primaria sem participação neurológica. A maioria começa entre 5 e 7 anos.Eventualmente podem desenvolver AMN ou formas cerebrais.	Varia com a idade. Acima de 50% na infância.	100%
Adrenomieloneuropatia (AMN)	Início aproximadamente aos 30 anos. Paralisia lentamente progressiva, distúrbios do esfíncter.	40-46%	50-70%
Assintomático	Nenhuma manifestação neurológica ou adrenal.	Comum antes dos 4 anos.Diminui no decorrer dos anos.	Aumento de 50% após exames laboratoriais.

Fonte: Modificado de MOSER, 2002

Tabela 4 Fenótipo em portadores ALD-X no sexo feminino

Fenótipo	Descrição	Frequência relativa estimada.	Insuficiência Adrenocortical
Assintomático	Nenhuma manifestação neurológica ou na adrenal	Diminui com a idade.	<1%
Mieloneuropatia suave	Aumento dos reflexos do tendão, com distúrbios nas extremidades inferiores.	Aumento aproximadamente de 50% na velhice. Acima dos 40 anos.	~1%
Mieloneuropatia severa	Assemelha-se AMN, mas com sintomas mais suave e tendo o início mais tardio.	Aumento mais de 15% na idade superior aos 40 anos.	~1%
Doença clinica evidente de Addison	Raro em qualquer idade		~1%

Fonte: Modificado de MOSER, 2002

A adrenoleucodistrofia cerebral na infância (ALD-CC), é um dos fenótipos mais devastadores, caracterizados por um início da desmielinização cerebral com uma progressão implacável e rápida, tendo o início entre dois e sete anos (van GEEL *et al.*, 1997)

Os primeiros sintomas da ALD-CC são mudanças de comportamento, baixo rendimento escolar, audição e visão danificadas. A maioria dos pacientes com desmielinização cerebral morre em um período de três anos após o início dos sintomas. Entretanto, alguns pacientes sobrevivem por mais tempo embora no estado vegetativo (van GEEL *et al.*, 1997)

A imagem latente de ressonância magnética cerebral (fig 21), revela tipicamente a desmielinização extensiva na matéria branca periventricular occipital que começa geralmente no *splenium do corpus callosum* (KEMP, 2002)

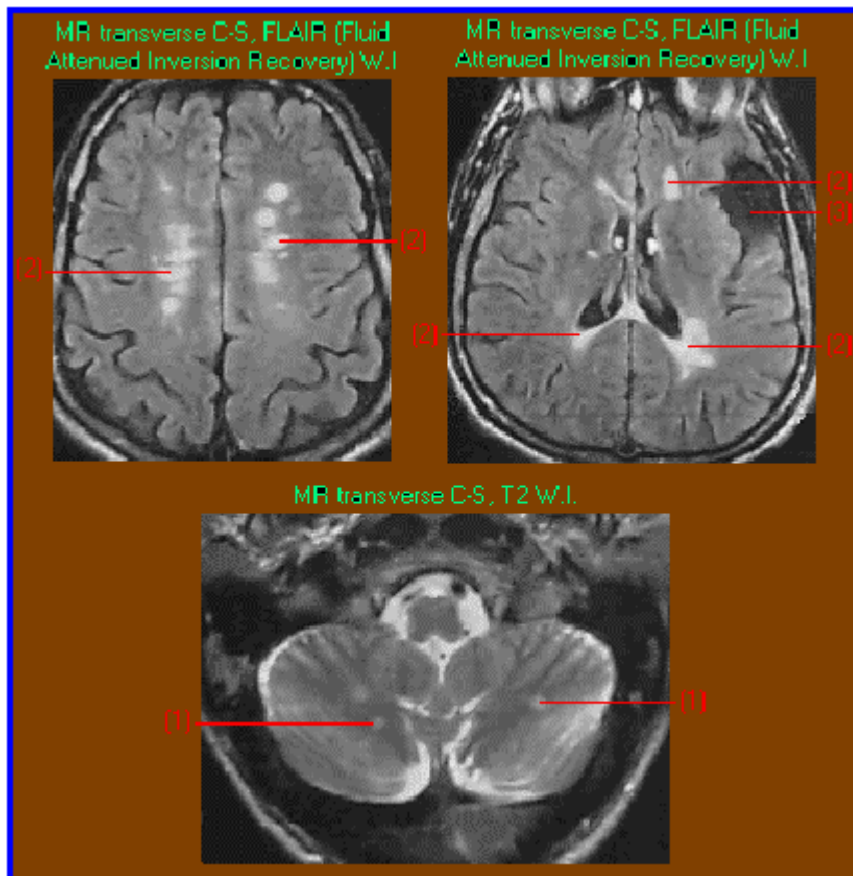


Figura 21 – Desmielinização da matéria branca do cérebro
Fonte: Universidade de Strathclyde, Glasgow

A ALD cerebral no adolescente ocorre com menos frequência. Os sintomas e a progressão são similares da ALD-CC, tendo início entre 10 aos 21 anos de idade (SCHLECHT, 2000).

Contrapondo ALD, a adrenomieloneuropatia (AMN) é uma desordem lentamente progressiva em que afeta os intervalos longos da medula espinhal, principalmente em que o quadro inflamatório está ausente ou apresenta de forma suave. Os pacientes de AMN podem sobreviver os oitenta anos, entretanto, aproximadamente 20-30% dos pacientes de AMN desenvolvem mais tarde as manifestações cerebrais em que o quadro inflamatório está presente (KEMP, 2002)

Aproximadamente 50% de heterozigotos do sexo feminino que manifestam a adrenomieloneuropatia, apresentam sintomas neurológicos demonstrados em exames neurológicos, mas não apresentam sintomas clínicos. A manifestação dessa desordem ocorre geralmente por volta de 30 a 40 anos. Primeiramente os sintomas se manifestam de forma suave e sua progressão é lenta, comparada a que afeta o sexo masculino. As pacientes desenvolvem gradualmente a paralisia convulsiva associada com vibrações nos pés e distúrbios espasmódicos progressivo, podendo também manifestar com rigidez ou fraqueza nas extremidades inferiores associados a ataxia (KEMP, 2002)

Ao contrário, os pacientes masculinos raramente desenvolvem a insuficiência das glândulas adrenal. Frequentemente, os portadores de ALD-X são diagnosticados como se tivessem esclerose múltipla. Excepcionalmente, os heterozigotos podem desenvolver desmielinização cerebral progressiva com mielopatia e no curto espaço de tempo evoluindo para neuropatia (van GEEL *et al.*, 1997).

Alguns pacientes apresentam isoladas disfunções das supra renais (Doença de Addison), manifestadas pela fadiga, hipotensão, com bronzeamento da pele localizada ou de forma difusa. Os estudos nesses pacientes mostram a concentração no nível sanguíneo do Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), geralmente com concentrações baixas de cortisol no plasma, (van GEEL *et al.*, 1997).

4.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA - (HETEROZIGOTO)

Na mesma proporção, 20% até 50% de todos os heterozigotos, podem manifestar os mesmos sintomas da AMN. O início normalmente pode ocorrer próximo aos 40 anos, com os sintomas são mais suaves, e progressão mais lenta que em pacientes

portadores de AMN. As imagens de ressonância magnética cerebral revelam anomalia na matéria branca em aproximadamente 20% dos heterozigotos (van GEEL *et al.*, 1997).

Excepcionalmente, os heterozigotos podem desenvolver rapidamente uma progressiva desmielinização cerebral (KEMP, 2002).

4.5 - TRATAMENTO

4.5.1 - TERAPIA

Após a descoberta da concentração aumentada de VLCFA no sangue e em outros tecidos dos pacientes com ADL-X, diversos tratamentos dietéticos foram desenvolvidos. Usa-se sedativos leves, como *Hidrato de Cloral*, *Pentobarbita l*- anticonvulsivos, *Difenhidramina* - antialérgico e *Baclofén* – antipasmódico. Já o transplante de medula óssea e as terapias imunossupressoras estão sendo investigados atualmente.

Deve-se enfatizar que esses tratamentos são eficazes, porém se a insuficiência adrenocortical, encontrada na maioria dos casos de pacientes com ADL-X, for tratada tardiamente, será letal. É necessário, então, que testes que verifiquem a função adrenocortical, que é medida pela concentração de ACTH e cortisol encontrados no plasma sanguíneo, ou pelo aumento de cortisol após a estimulação de ACTH em pacientes masculinos, sejam feitos regularmente, a menos que eles já estejam fazendo terapia com substituição de hormônios esteróides (van GEEL *et al.*, 1997).

4.5.2 – DIETA TERAPÊUTICA

A meta da dieta consiste em diminuir a ingestão VLCFA, que provém de comidas gordurosas e controlar o aumento endógeno de VLCFA ingerindo alimentos monoinsaturados (KEMP, 2002).

O controle pode ser feito a partir da ingestão do glicerol trierucato (GTO) ou pela ingestão de glicerol trioleato (GTE), (van GEEL *et al.*, 1997).

O GTO é encontrado compondo até 90% do ácido oleico (C18:1) e também encontrado naturalmente no azeite de oliva, óleo de milho e de semente de girassol.

Essa ingestão resulta em uma diminuição em VLCFA para 50% em 4 meses. Já o GTE ácido erúico (C22:1) - encontrado naturalmente no óleo de colza - couve nabeira (van GEEL *et al.*, 1997).

Uma outra terapia é o Óleo de Lorenzo, que foi desenvolvido por Augusto Odone, cujo filho Lorenzo manifestou a ADL-CC na infância. Este óleo consiste em 4 partes de GTO para 1 parte de GTE. Uma a base do Lorenzo normaliza o nível de C26:0 em 4 semanas normaliza a microviscosidade (diminuto processo cilíndrico na superfície das células intestinais que aumentam bem a área de superfície absorvitiva das células da membrana (van GEEL *et al.*, 1997).

Dr. Hugo Moser que trabalha no Kennedy Krieger Institute, em Baltimore, após um longo estudo da eficiência do Óleo de Lorenzo no tratamento preventivo da ALD, apresentou resultados de sua pesquisa. Este estudo contou com a participação de 12 laboratórios internacionais, envolveu 104 meninos portadores assintomáticos da ALD até seis anos de idade, 68 dos Estados Unidos e 36 da Europa. Um grupo seguiu regularmente o regime a base do Óleo de Lorenzo e o outro não. O grupo que seguiu a dieta com o óleo apresentou uma queda brusca do VLCFA e no segundo grupo essa taxa continuou se elevando (MOSER, 2002).

Ficou constado neste estudo que o risco de desenvolver ALD Infantil, no grupo dos meninos que seguiram a dieta do Óleo de Lorenzo, era de 23% naquele que não apresentavam sintomas, porém isso não significa dizer que os meninos que passaram pela fase crítica ALD da infância, que pode manifestar até os dez anos e que não desenvolverão a AMN, é a doença que se manifesta após trinta anos de idade (MOSER, 2002).

4.5.3 – TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea é uma das terapias mais procuradas atualmente, pois proporciona um efeito muito significativo.

As células microgliais do cérebro são provenientes da medula óssea, assim, introduzindo células saudáveis de medula óssea, serão produzidas células gliais saudáveis no cérebro (KEMP, 2002).

Em casos onde a desordem já chegou a um estágio muito avançado não há melhoras muito significativas, como no caso de um garoto de 6 anos severamente

afetado. Após 16 meses do transplante ele apresentou uma normalidade motora e escolar, porém a tomografia apresentava lesões parietal-occipital, atrofia do nervo óptico (bilateral) e tendões sendo anormalmente estimulados, assim, essa terapia é mais eficaz em lesões neurológicas iniciais (van GEEL *et al.*, 1997).

5. CONCLUSÃO

Os peroxissomos normalmente oxidam os VLCFA e a síntese do Acetil-CoA está na primeira fase desse processo. Porém, surpreendentemente, a ALDP sai dos peroxissomos e passa a participar do transporte de VLCFA, que precisa ser convertido em VLCFA-CoA antes de entrar no peroxissomo para a β -oxidação. Existe um gene no cromossomo X, no segmento q, posição 28 (Xq28), que é responsável por codificar essa proteína ALDP na membrana do peroxissomo. Quando há uma mutação nesse gene, o resultado é a Adrenoleucodistrofia ligada ao X.

É importante reconhecer que ALD-X e suas muitas facetas é uma doença herdada e pode resultar na perda dos movimentos ou morte. Embora a desordem da ALD-X não seja ainda completamente conhecida, muitos progressos tem sido feito, conduzindo a uma variedade de tratamento: a dieta a base de óleo de Lorenzo, transplantes de medula óssea.

Mesmo que haja muitos avanços na compreensão de adrenoleucodistrofia nos últimos anos, ainda há muito para ser compreendido. Os erros no metabolismo, ainda não apresentam curas, há apenas maneiras de atenuar as conseqüências destes erros.

Há muito trabalho que deve ser feito no campo da genética, da bioquímica, da biologia molecular e da neurologia. Compreender os mecanismos e o por quê de determinados aspectos da doença, poderia ser potencialmente útil em outros campos, tais como o remielinização em pacientes portadores de Esclerose Múltipla.

Mesmo diante de tantos avanços, não se pode esquecer que o progresso dessas doenças leva à morte, mas a Ciência não se sente derrotada. Hoje nos cinco continentes há cientistas que trabalham voluntariamente, buscando a cura desta e de outras doenças.

6. BIBLIOGRAFIA

- AMABIS, J. M., MARTHO, G. R. *Fundamentos da Biologia Moderna*. 2^a. ed. Editora Moderna Ltda, São Paulo, SP. 1999. p 101.
- AIRES, M.M., *Fisiologia*. 2^a ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1999.
- ARIAS, M. P. *Tratado de Endocrinologia Pediátrica*. 2.ed, Editora Diaz de Santos, Madri, Espanha, 1997. 883-885p.
- BAYNES, J., DOMINICZAK, M. H., 1^a. Ed, Editora Manole Ltda, São Paulo, SP. 2000. 321-331 p.
- BRINK, H.J., STELLAARD, F., HEUVEL, C.M.N., KOK, R.M., SCHOR, D.S.M, WANDERS, R.J.A., JAKOBS, C. *Pristanic acid and phytanic acid in plasma from patients with peroxisomal disorders: stable isotope dilution analysis with electron capture negative ion mass fragmentography*. *J. Lipid Res.* 33, 41-47 (1992).
- BUZZI, M. HENDERSON, R.J., SARGENT, J.R. *The biosynthesis of docosahexaenoic acid (22:6(n-3)) from linolenic acid in primary hepatocytes isolated from wild northern pike*. *J. Fish Biol.* 51,1197-1208 (1997)
- DACREMONT, G., COCQUYT, G., VICENT, G., *Measurement of very long - chain fatty acids, phytanic and pristanic acid in plasma and cultured fibroblasts by gas chromatography*. *J. Inher. Metab. Dis.*, 18, 76-83 (1995).
- DEVLIN, T.M. *Manual de Bioquímica com correlações clínicas*. 4 ed. Editora Edgard Blücher Ltda, São Paulo, SP, 1998. 966p & 328-349p.
- GIRÓS, M. R., A. R, PÀMPOLIS, T. *Diagnóstico de las enfermedades peroximales*. Versão 29/ setembro/1998. Disponível em: <[http:// www.revnurol.org/web/28s1](http://www.revnurol.org/web/28s1)>. Acesso em 12 de out. 2002.

- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9ª ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1996. 787
- KEMP, S. *History and Clinical Manifestations*. Versão 20 jun. 2002. Disponível em: <<http://www.x-ald.nl/clinic.htm>>. Acesso em 15 out. 2002.
- LAZAROW, P.B., MOSER, H.W. *Disorders of Peroxisome Biogenesis. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Volume II. Editors Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. 7th Edition, Mc Graw-Hill, New York. pp.2287-2324 (1995).
- LEHNINGER, A.A. – *Princípios de bioquímica*. 2ª ed., São Paulo: Editora Sarvier, 1995, 490-491p.
- MCARDLE, W.D., KATCH, F.I., KATCH, V.L. *Fisiologia do Exercício energia nutrição e desempenho humano*. 4ª ed., Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, RJ. 1998.
- MARTINEZ, M., MOUGAN, I., ROIG, M., BALLABRIGA, A. *Blood polyunsaturated fatty acids in patients with peroxisomal disorders. A multicenter study. Lipids* 29,(4):273-280 (1994).
- MARZZOCO, A., & TORRES, B. B. *Bioquímica Básica*. 2ª ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1999. 94-101p & 194-215p
- MOSER, H. W. *Lorenzo's Oil Vindicate*. Versão 26 de setembro 2002. Disponível em <<http://www.myelin.org/lopr092602.htm>>. Acesso 01 de outubro de 2002.
- MOSER, H. W. *Disorders Associated with Alterations in single peroxisomal proteins, including X-linked Adrenoleukodystrophy*. Versão:25, 1998.
- MOSER, H.W., *Adrenoleukodystrophy: Natural history, treatment and outcome. The Komrower Lecture. J Inher Metab Dis*, 1995. 18:435-447 a

- MOSER, H.W., SMITH, K.D., MOSER, A.B. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. V. II. Editors Scriver, C.R., Beaudet, AL. Sly, W.S., Valle, D. 7th Ed., Mc Graw- Hill, New York, 1995. 2325-2349p.b
- MOSER, H.W., *El peroxisoma: estrutura, función y biogénesis*. Revista de neurología, Baltimore maryland, EE.UU, 1999; 28 (Supl 1): 55-58p
- PRADO, F. C. *Atualização Terapêutica – Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento*; do; Ramos, J; Valle, J.R do; Artes Médicas; 19^a Edição p.1371-74. 1999
- ROLAK, L.A., *Segredos em neurologia*. 2^a ed. Ed. Artes Médicas, Porto Alegre, RS, 1995. 406 e 407p.
- SCHAUF, C. L., MOFFETT, D. F., MOFFETT, S. B. *Fisiologia humana*. 2^a ed, Editora Guanabara Koogan Rio de Janeiro,RJ, 1993. p.215.
- SCHLECHT A. *Adrenoleukodystrophy*. Stanislaus Journal of Biochenical Reviews, v.5, n.69,p. 312-22.2000.
- VALLANCE, H. E APPLGARTH, D. *An improved method for quantification of very long chain fatty acids in plasma*. Clin. Biochem. 27(3): 183-186 (1994).
- van GELL, B.M., ASSIES J., WANDERS., R. J. A., BARTH G. P., *X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 63:4-14, 1997.
- VERHOEVEN, N.M., KULIK, W. HEUVEL, C.M.M., JAKOBS, C. *Pre-and posnatal diagnosis of peroxisomal disorders using stable-isotope dilution gas chromatography - mass spectrometry*. J. Inher. Metab. Dis. 18, 45-60 (1995).
- VERHOEVEN, N.M., SCHOR, D.S.M., BRINK, H.J., WANDERS., R.J.A., JAKOBS, C. *Resolution of the phytanic acid α -oxidation pathway: identification of pristanal as*

product of the decarboxylation of 2-hydroxyphytanoyl - CoA. Biochem. Biophys. Res. Commun., 237, 33-36 (1997).

VOET, J.D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. *Fundamentos de Bioquímica: Lipídeos & Metabolismo dos lipídeos*. Edição Editora Artmed, São Paulo, 2000. p.220-229 & p.563-587

VOSS, A. , REINHART, M., SANKARAPPA, S., SPRECHER, H. *The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. J. Biol. Chem.* 266,19995(1992).

WILSON, R., TOCHER, D.R., SARGENT, J.R. *Effects of exogenous monounsaturated fatty acids on fatty acids metabolism in cultured skin fibroblasts from adrenoleukodystrophy patients. J. Neurol. Sci.*, 109, 207-214 (1992).

<http://ist-socrates.berkeley.edu/~jmp/DisordersofMyelination.html>

<http://janelas.redealuno.usp.br/ruicuri.html>

<http://ist-socrates.berkeley.edu/~jmp/DisordersofMyelination.html>